



FEM

Ficha de
Evaluación de
Medicamentos

2014; (1)

<http://dx.doi.org/10.11119/FEM2014-01>

Linagliptina/Metformina



NO SUPONE UN AVANCE TERAPÉUTICO

NUEVA ASOCIACIÓN
Linagliptina/Metformina
MARCA/S REGISTRADA/S (LABORATORIO/S)
JENTADUETO® (Boehringer Ingelheim Internacional GmbH)
GRUPO TERAPÉUTICO
A10BD: Hipoglucemiantes orales en asociación

RESUMEN

- Linagliptina/Metformina es una nueva asociación de antidiabéticos autorizada para el tratamiento de pacientes adultos con diabetes tipo 2 en los que metformina en monoterapia resulta insuficiente o en aquellos que ya estén siendo tratados con la combinación de linagliptina y metformina. También está indicado en triple terapia en pacientes tratados con metformina y sulfonilurea que no controlan adecuadamente su glucemia con las dosis máximas toleradas. La EMA ha emitido opinión positiva para la autorización de linagliptina/metformina asociada a insulina.
- No se dispone de ensayos clínicos realizados con la nueva asociación a dosis fijas linagliptina/metformina, el informe de autorización se basa en estudios de bioequivalencia entre la asociación a dosis fijas y la administración de linagliptina y metformina por separado y en estudios realizados con linagliptina y metformina administrados por separado.
- No se ha evaluado la eficacia de la nueva asociación en las complicaciones de la diabetes.
- Los estudios disponibles han mostrado para linagliptina más metformina una eficacia en la reducción del %HbA_{1c} modestamente superior a la de metformina en monoterapia y no inferior a la de gliclazida combinada con metformina.
- El perfil de seguridad de linagliptina/metformina se corresponde al de sus componentes. Cuando se compara con gliclazida+metformina presenta menor incidencia de hipoglucemias y una ligera reducción de peso. El perfil de seguridad de linagliptina no está suficientemente establecido, siendo necesario evaluar los posibles efectos sobre el sistema inmunitario, el riesgo cardiovascular y el riesgo de desarrollar pancreatitis.

RECOMENDACIONES CLAVE:

- Cuando las medidas no farmacológicas son insuficientes para conseguir un control glucémico adecuado metformina en monoterapia constituye la primera opción y en caso de intolerancia o contraindicación sulfonilureas (gliclazida, gliclazida o glipizida) constituyen la alternativa de elección. Los inhibidores de dipeptidilpeptidasa-4 se consideran alternativas para pacientes individualizados en situaciones en las que el medicamento de elección esté contraindicado o no se tolere.
- Las evidencias disponibles no muestran que la asociación linagliptina/metformina suponga ventajas significativas frente a las alternativas terapéuticas disponibles en cuanto a su eficacia y la seguridad a largo plazo de linagliptina es aún desconocida; por lo que **no supone un avance** en el tratamiento de la diabetes mellitus 2.

Esta ficha revisa la evaluación de Linagliptina/Metformina en DM2. Para más información [ver informe](#).

¿QUÉ ES LINAGLIPTINA/METFORMINA?

La asociación Linagliptina/Metformina (LIN/MET) combina dos antidiabéticos con mecanismos de acción complementario, LIN inhibe la 4-dipeptidil peptidasa (IDPP-4) aumentando así los niveles de incretinas, lo que estimula la secreción de insulina y reduce la de glucagón de forma glucosa dependiente. MET disminuye la producción de glucosa hepática, aumenta la sensibilidad a insulina en tejidos periféricos y retrasa la absorción intestinal de glucosa (1,2).

LIN/MET se ha autorizado para el tratamiento de la diabetes mellitus 2 (DM2) (1)(*):

- en adultos que no controlan su glucemia con las dosis máximas toleradas de MET, o en los que ya están siendo tratados con la combinación LIN+MET administrada en comprimidos separados.
- en combinación con sulfonilurea (SU), como triple terapia, cuando no se consigue el control glucémico con la doble terapia MET+SU.

(* Con fecha 18 de diciembre de 2013 la EMA ha publicado dictamen positivo para una nueva indicación, en combinación con insulina (triple terapia), todavía no incluida en ficha técnica.

¿QUÉ ALTERNATIVAS TENEMOS?

Cuando las medidas no farmacológicas (intervención dietética, control del peso, incremento de la actividad física y deshabituación tabáquica) son insuficientes para conseguir un control glucémico adecuado las guías sobre el tratamiento de la DM2 recomiendan utilizar como primera opción MET en monoterapia y en caso de intolerancia o contraindicación a MET las SU (gliclazida, gliclazida o glipizida) constituyen la alternativa de elección (3-6) y la más coste-efectiva (5).

Las glinidas, pioglitazona e IDPP-4, pueden considerarse como alternativas en terapia doble, seleccionadas de forma individualizada según las características de cada paciente (3-5).

En terapia triple junto a MET y SU el fármaco más

coste-efectivo es la insulina (7), y cuando ésta no se acepta o no es apropiada los IDPP-4 constituyen una alternativa en determinados pacientes (3,5).

¿QUÉ EVIDENCIAS LO APOYAN?

Se ha establecido la bioequivalencia entre LIN/MET y LIN+MET administrados por separado (2) y la de las dosis de LIN de 2,5 mg/12h de la asociación y 5 mg/24h con la que se han hecho la mayoría de los ECA (8). No se ha realizado ningún ECA con la asociación a dosis fijas LIN/MET.

El informe de la EMA se basa en los resultados de cuatro ECAs en los que LIN y MET se administraron en preparados separados y sólo en uno de ellos se utilizó la dosis de LIN (2,5 mg) de la nueva asociación LIN/MET (2). Estos estudios se describieron en el IEM de Linagliptina publicado con anterioridad (9).

En 2013 se ha publicado un ECA doble ciego realizado en 241 pacientes >70 años tratados con MET, SU, insulina o la combinación de estos (10).

¿CUÁL ES SU EFICACIA?

LIN no ha mostrado eficacia en la reducción de la morbimortalidad relacionada con la DM2 (9). La combinación LIN+MET (en dosis separadas) ha mostrado su eficacia en la reducción del %HbA_{1c}, siendo la diferencia frente a PBO+MET a las 24 semanas de tratamiento de -0,64% (-0,79 a -0,50); p<0,0001 (9). Los resultados fueron muy similares en pacientes ancianos: -0,64% (-0,81 a -0,48; p<0,0001) (10). En terapia triple en combinación con MET y SU el %HbA_{1c} se redujo en -0,62% (-0,73 a -0,50); p<0,0001 (9).

Se dispone de un estudio en que se comparó LIN frente a glimepirida (GLM), ambas en doble terapia en combinación con MET (11), la reducción de %HbA_{1c} fue de -0,16% con LIN+MET y de -0,36% con GLM+MET cumpliéndose así el criterio de no inferioridad, si bien LIN+MET fue estadísticamente inferior a GLM+MET. Este ECA fue cuestionado por la EMA al considerar el margen de no-inferioridad demasiado amplio (2).

¿Y SU SEGURIDAD?

En un análisis conjunto de ensayos frente a placebo la incidencia global de efectos adversos fue similar en los grupos MET (50,6%) y LIN+MET (47,8%). La proporción de pacientes que abandonaron el tratamiento por efectos adversos, así como la incidencia de efectos adversos graves fue similar (2,6% con MET frente a 2,3% con LIN+MET) y (2,6% vs 2,8%) respectivamente (1,2).

El perfil de efectos adversos observados con LIN+MET es concordante con el perfil de seguridad de cada uno de los medicamentos en monoterapia: alteraciones gastrointestinales y prurito para MET; nasofaringitis, hipersensibilidad, tos y pancreatitis para LIN (2).

La incidencia de hipoglucemias fue menor con LIN+MET que con MET en monoterapia (1,1% vs 2,1%) (2). En doble terapia la incidencia de hipoglucemias fue significativamente menor con la combinación LIN+MET que con SU+MET (7,5% vs 36,1%). En triple terapia la incidencia de hipoglucemias fue del 22,7% con la asociación LIN+MET+SU frente al 14,8% en el grupo PBO+MET+SU (2,9).

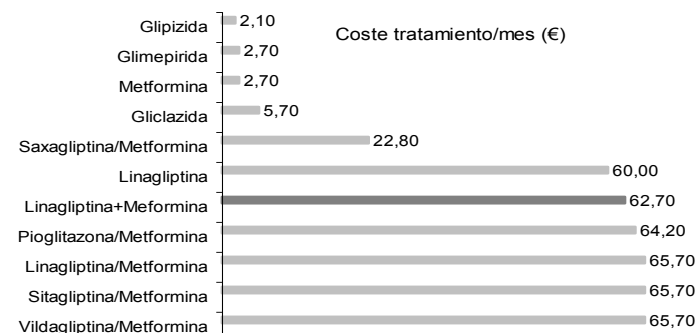
La LIN en monoterapia, en terapia combinada con MET y en terapia triple con MET y SU no parece tener efecto sobre el peso (1,2).

Datos post-comercialización recogen un incremento del riesgo de pancreatitis aguda asociada al tratamiento con LIN. En total se ha informado de 10 casos de problemas pancreáticos: 8 casos ocurrieron durante el tratamiento con LIN+MET y 2

con GLM+MET. La tasa de incidencia de pancreatitis con LIN+MET es similar a los datos obtenidos con LIN en monoterapia (2).

La seguridad de LIN a largo plazo es desconocida, existiendo un plan de riesgos con el fin de detectar posible asociación entre el tratamiento con LIN y aparición de pancreatitis, cáncer pancreático, lesiones cutáneas, reacciones de hipersensibilidad, infecciones, alteraciones renales y seguridad cardiovascular (2).

¿CUÁNTO NOS CUESTA?



¿CUÁL ES SU LUGAR EN TERAPÉUTICA?

La eficacia y seguridad de la asociación a dosis fijas LIN/MET se extrapolan de estudios realizados con la administración de LIN+MET por separado y estudios de bioequivalencia.

No se ha demostrado la eficacia de la nueva asociación en la reducción de la morbimortalidad de la DM2.

Su eficacia en la reducción de HbA_{1c} fue algo mayor que la de MET en monoterapia (diferencia -0,64%) y no inferior a la de GLM+MET.

LIN/MET presenta perfil de seguridad similar al de sus componentes por separado, con respecto a GLM+MET presentó menor incidencia de hipoglucemia y disminución de peso corporal en lugar de incremento.

El perfil de seguridad de LIN no está totalmente establecido, especialmente a largo plazo.

No se dispone de evidencias que apoyen una ventaja posológica sobre la administración de LIN y MET por separado.

Por todo ello, se concluye que nueva asociación a dosis fijas LIN/MET **NO SUPONE UN AVANCE TERAPÉUTICO** en el tratamiento de la DM2.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica Jentaduet®. Laboratorio Boehringer-Ingelheim International GmbH. http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/12780020/FT_12780020.pdf
2. Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Informe Público Europeo de Evaluación (EPAR) Jentaduet® DCI: linagliptin/metformin. EMEA/H/C/002279; 2011. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002279/WC500130969.pdf
3. National Institute of Health and Clinical Excellence. Clinical guideline 87. Type 2 diabetes: the management of type 2 diabetes. May 2009. <http://guidance.nice.org.uk/CG87/Guidance/pdf/English>
4. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of diabetes: guideline nº 116. March 2010. <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/116/index.html>
5. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. CADTH Optimal Use Report: Second Line Pharmacotherapy for Type 2 Diabetes-Update. July 2013. http://www.cadth.ca/media/pdf/OP0512_DiabetesUpdate_Second-line_e.pdf
6. Aguilar Diosdado M, coordinador, et al. Proceso Asistencial Integrado Diabetes mellitus, 2ª ed. [Internet]. Sevilla: Consejería de Salud, 2011.
7. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. CADTH Optimal Use Report: Third Line Pharmacotherapy for Type 2 Diabetes-Update. July 2013. http://www.cadth.ca/media/pdf/OP0512_Diabetes%20Update_Third-line_e.pdf
8. Ross SA et al. Efficacy and safety of linagliptin 2.5 mg twice daily versus 5 mg once daily in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Curr Med Res Opin.* 2012;28(9):465-74.
9. Linagliptina. *Inf Eval Medicam.* 2013;(2):1-47. <http://www.cadime.es/es/medicamento.cfm?mid=86>
10. Barnett HA et al. Linagliptina for patients aged 70 years or older with type 2 diabetes inadequately controlled with common antidiabetic treatments: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2013. 382 (9902):1413-23.
11. Gallwitz B et al. 2-year efficacy and safety of linagliptin compared with glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet* 2012;380(9840):475-483.

Este documento puede citarse como:

Linagliptina/Metformina. Ficha Eval Medicam. [Internet] 2014 [Consultado fecha]; (1): [2p.]. <http://dx.doi.org/10.1111/FEM2014-1> Disponible en: <http://www.cadime.es/es/fnt.cfm?fid=68>